

مطالعه اثر عصاره هیدروالکلی خاکشیر، درمنه و کلپوره بر سندرم ترک مورفین القا شده با نالوکسان در موش صحرایی نر

فاطمه امین^۱، علی شمس‌ی زاده^۲، فاطمه ایوبی^۳، حسین رضازاده^۴، الهام حکیمی زاده^۵، جمیله مشایخی مزار^۶،
فرشته ایرانمنش^۳، محمد الله توکلی^{۲*}

^۱گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران؛ ^۲مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران؛ ^۳گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران؛ ^۴گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران؛ ^۵گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران؛ ^۶گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۳/۷/۱۲

تاریخ دریافت: ۹۲/۱۱/۴

چکیده:

زمینه و هدف: سندرم ترک یکی از عوارض خطرناک و بحرانی سوء استفاده از مواد مخدر است و درمان آن از اولویت‌های بهداشتی و درمانی محسوب می‌شود. هدف این مطالعه بررسی اثر عصاره خاکشیر، درمنه و کلپوره بر علائم ناشی از سندرم ترک مورفین می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر به چهار گروه مساوی شامل: گروه کنترل که مورفین، نالوکسان و آب مقطر دریافت کردند، گروه وابسته به مورفین و درمان با عصاره خاکشیر (۴۰۰ mg/kg)، گروه وابسته به مورفین و درمان با عصاره کلپوره (۶۰۰ mg/kg) و گروه وابسته به مورفین و درمان با عصاره درمنه (۲۰۰ mg/kg) تقسیم شدند. گروه‌ها بمدت ۷ روز مورفین دریافت کردند. بعد از وابستگی، در روز هفتم، عصاره‌ها به هر حیوان از طریق یک کاتتر دهانی-معدی داده شد. یک ساعت بعد ۰/۵ mg/kg نالوکسان بصورت داخل صفاقی تزریق و هر حیوان جداگانه در قفس به مدت چهل دقیقه به صورت مستقیم مشاهده و سپس متغیرهای کیفیت مدفوع، تعداد دفعات دفع، وزن مدفوع، دراز کشیدن، خارش و پرش تعیین گردید.

یافته‌ها: در این مطالعه تجربی عصاره خاکشیر سبب کاهش معنی دار بر شاخص‌های دراز کشیدن، درصد کاهش وزن و خارش نسبت به گروه کنترل شد ($P<0/01$). در گروه تحت درمان با عصاره کلپوره، کاهش معنی دار دفعات پرش و دراز کشیدن در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($P<0/01$). عصاره درمنه نیز، شاخص خارش را در مقایسه با کنترل کاهش داد ($P<0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره‌های مورد نظر اثر قابل ملاحظه‌ای بر کاهش علائم سندرم ترک ناشی از مورفین دارند. مطالعات بیشتری برای تأثیر اثر این گیاهان بر سندرم ترک مورفین توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: خاکشیر، درمنه، کلپوره، سندرم ترک مورفین، موش صحرایی.

مقدمه:

شده و اثر تخریبی عمیقی دارد. اثرات سوء آن تحمل و وابستگی است و زمانی که بدن در معرض مصرف مزمن مورفین قرار گیرد، بروز می‌کند (۷).

وابستگی به مورفین ابعاد جسمی و روانی دارد که مشخصه آن سندرم ترک به دنبال قطع سریع مواد است و با علائمی مانند اسهال، تشنج، دردهای عضلانی، تحریک پذیری شدید عصبی و ناراحتی‌های گوارشی

اعتماد به اپیوئیدها در جهان به صورت بروز مشکلات متعدد اقتصادی و خانوادگی، ابتلا به انواع بیماری‌های عفونی و ناهنجاری‌های روحی و روانی در آمده است (۱، ۲). در حال حاضر بیش از ۱/۲ میلیون نفر معتاد در ایران وجود دارد (۳). از طرفی تغییرات فیزیولوژیک بدن علاوه بر تغییرات شناختی (۴) و رفتاری (۵) از مهمترین پیامدهای مصرف اپیوئیدهاست (۶). مورفین ماده‌ای است که از تریاک جدا

همراه است که فرایند ترک را دشوار می‌سازد؛ بنابراین استفاده از داروهای غیر مخدری در دوران ترک سریع که بتواند شدت علائم ناشی از سندرم ترک مورفین را کاهش دهد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۷). سندرم ترک ناشی از مصرف اویپوئیدها سبب یک سری از تغییرات فیزیولوژیکی و رفتاری در حیوانات می‌شود، که میتوان به ایستادن روی دو پا، پرش عمودی، اسهال، لرزش، اختلالات جنسی و افتادگی پلک اشاره کرد (۳، ۸، ۹). متأسفانه نه تنها راه مناسبی برای جلوگیری از وابستگی وجود ندارد (۱۰)، بلکه درمان بیماران معتاد به علت بروز سندرم ترک مشکل شده است. در این راستا درمان‌های شیمیایی مثل استفاده از متادون تریابی فعالاً مناسب‌ترین راه به نظر می‌رسد (۱۱، ۱۲)؛ اما بسیاری از بیماران به این روش درمانی جواب مناسب نمی‌دهند. بر این اساس یافتن داروی مؤثر بر اعتیاد بخش زیادی از تحقیقات مربوط به این پدیده را به خود اختصاص داده‌است (۱۳).

با توجه به اهمیتی که امروزه طب سنتی و گیاهان دارویی به دلیل ارزانی، عوارض جانبی کمتر و در دسترس بودن، پیدا کرده اند (۱۴)، طب نوین بخصوص در کشور ایران بر آن شده است تا داروهای گیاهی را جایگزین داروهای شیمیایی کند.

خاکشیر (*Descurainia Sophia*) گیاهی علفی
یک ساله یا دو ساله و از تیره شب بو می‌باشد. خاکشیر معمولی دارای ریشه‌های مستقیم و شاخه‌های زیاد به طول بین بیست تا یکصد سانتیمتر و دارای دانه‌های قرمز رنگ و مستطیل شکل می‌باشد. وقتی دانه‌های خاکشیر در آب قرار گیرند توسط یک لایه موکوسی شفاف احاطه می‌شوند این گیاه را به صورت خیس کرده استفاده می‌کنند. دانه‌ها بویی تند و شبیه به خردل دارند (۱۵، ۱۶). خاکشیری که در ایران وجود دارد فقط همین یک گونه است و در اکثر نقاط ایران به صورت خودرو در مزارع رشد می‌کند و برداشت دانه خاکشیر معمولاً در اواخر تابستان صورت می‌گیرد. استفاده ی گیاه خاکشیر از قدیم به دلیل خاصیت ضدعفونی کننده‌اش برای

ناراحتی‌های روده مثل اسهال کاربرد داشته است. این گیاه حاوی مقداری گلوکوزینولات، یک فلاونوئید و یک بتاسیتوسترول می‌باشد. آثار درمانی گسترده ای از جمله خلط آور، محرک، نیروبخش، آرامش بخش، ضد اسهال و اثرات ضد انگلی برای این گیاه ذکر شده است (۱۵).

گیاه کلپوره (*Teucrium polium*) نیز از تیره نعناعیان است که در سراسر جهان رویشی وسیع دارد. کلپوره گیاهی علفی، چند ساله و بوته‌ای است. استفاده از این گیاه به بیش از ۲۰۰۰ سال می‌رسد (۱۷، ۱۸). وجود ترکیبات ترپنوئیدی از جمله، لینالول، سدرل، بتا پیننه در روغن آن مشخص شده است (۱۹). در تحقیقات جدید برای کلپوره اثرات ضد تشنج، ضد التهاب، ضد درد، تب بر، التیام دهنده زخم، فعالیت ضد میکروبی، آنتی اکسیدانی و پایین آورنده فشارخون ذکر شده است (۱۷، ۱۹). طبق بررسی‌های به عمل آمده مصرف آن در رفع سردرد، ضعف عمل دستگاه گوارش، بیماری‌های دستگاه تناسلی- ادراری و تأخیر یا قطع قاعدگی مؤثر می‌باشد (۱۷، ۲۰).

درمنه (*Artemisia aucheri*) از طایفه Anthemideae و خانواده Compositae (کاسنی) است. گیاهی علفی است که دارای برگ‌هایی با تقسیمات متعدد، گل‌های زرد رنگ و گل آذین کاپیتول است (۲۱). در ایران در مناطق مختلفی می‌روید. بیشتر گونه‌های آن بو و مزه مشخصی داشته که ناشی از ترکیبات مونوترپن و سزکویی ترپن‌ها موجود در آن‌ها است. یکی از گیاهانی که کم و بیش در طب سنتی برای بهبود وضعیت گوارشی افراد توصیه شده، درمنه است. یکی از گونه‌های این گیاه که در این مطالعه مورد توجه قرار گرفته است درمنه کوهی با نام علمی *Artemisia aucheri* است که گیاهی بوته‌ای به ارتفاع ۲۵ تا ۵۰ سانتی متر می‌باشد و در شمال ایران فراوان است. ترکیبات اصلی این گیاه شامل انواع فلاونوئیدها مانند کوئرستین و روتوئید با خاصیت آنتی اکسیدانی و قدرت پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیز ترکیبات سانتونینی و کومارینی می‌باشند (۲۲). اکثر گونه‌های این گیاه علاوه بر سینتول

و بورنئول دارای خواص ضد عفونی کننده و ضد میکروبی و آرام بخش نیز هستند و تحقیقات نشان داده است که سزکویی ترین ها و دی ترین ها دارای خواص ضد میکروبی هستند (۲۱). درمنه در طب قدیم کاربرد دارویی داشته و به عنوان اشتها آور، محرک، ضد عفونی کننده، ضد اسهال، ضد درد، گشادکننده رگی و درمان دردهای روماتیسمی استفاده می شده است (۲۳). با توجه به اثرات ضد اسهال، ضد التهابی و آرام بخش بودن گیاهان فوق در این مطالعه اثر عصاره آبی - الکلی خاکشیر، درمنه و کلپوره بر علایم ناشی از سندرم ترک مورفین در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی:

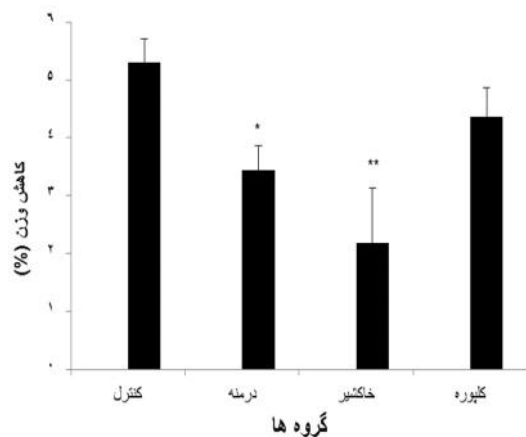
در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه دانشکده پزشکی تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی ۱۲ ساعت تاریکی در دمای دمای $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ نگهداری شدند. در این مدت حیوانات از نظر دسترسی به آب و غذا محدودیتی نداشتند. منشور اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان در حین انجام آزمایشات رعایت گردید. حیوانات به مدت ۱۲ ساعت قبل از انجام مطالعه از دادن غذا محروم شده و به طور تصادفی به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند. گروه‌ها عبارت بودند از: ۱- گروه کنترل که مورفین، نالوکسان و آب مقطر دریافت نمودند. ۲- گروه وابسته به مورفین تحت درمان با عصاره خاکشیر با غلظت ۴۰۰ mg/kg، ۳- گروه وابسته به مورفین تحت درمان با عصاره کلپوره با غلظت ۶۰۰ mg/kg و ۴- گروه وابسته به مورفین تحت درمان با عصاره درمنه با غلظت ۲۰۰ mg/kg.

حیوانات بمدت ۷ روز دوزهای مختلف مورفین را به روش داخل صفاقی دریافت کردند (۲۴)، بعد از وابستگی در روز هفتم عصاره ها در حلال ۰/۹٪ سرم فیزیولوژی حل شده یکبار به میزان ۰/۱ سی سی به هر حیوان از طریق یک کاتتر دهانی - معدی داده شد (۲۵).

سپس یک ساعت بعد نالوکسان (۰/۵ mg/kg) به روش داخل صفاقی دریافت کردند (۲۴). پنج دقیقه بعد کیفیت مدفوع (شامل معمولی، نرم، آبکی) تعداد دفعات دفع، شاخص دفع مدفوع و محتوی آب مدفوع، دراز کشیدن، خارش و پرش را با مشاهده مستقیم یادداشت و شاخص دفع مدفوع با حاصل جمع تعداد دفعات دفع و کیفیت مدفوع تعیین گردید. برای تعیین محتوی آب مدفوع، ابتدا مدفوع تر وزن شد (با وزن کردن کاغذ صافی) و سپس کاغذهای صافی به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد قرار داده شد تا مدفوع خشک شود. با تعیین اختلاف وزن مدفوع تر و خشک، میزان آب مدفوع اندازه گیری شد. در پایان حیوان وزن شده و میزان کاهش وزن آن نسبت به قبل از سندرم ترک مورفین محاسبه گردید (۲۶، ۲۷). مرفین بصورت پودر مرفین سولفات قابل حل در سالیان از شرکت تماد و آمپول نالوکسان هیدروکلراید از شرکت تولید دارو در ایران تهیه گردید.

نحوه ایجاد اعتیاد بدین ترتیب بود که موش‌ها بمدت ۷ روز، به ترتیب روز اول ۳ mg/kg، روز دوم ۶ mg/kg، روز سوم ۱۶ mg/kg، روز چهارم ۲۶ mg/kg، روز پنجم ۳۶ mg/kg، روز ششم ۴۶ mg/kg و در روز هفتم ۵۶ mg/kg مورفین دریافت کردند. سپس در روز هفتم گروه‌ها ۰/۵ mg/kg نالوکسان دریافت و ۵ دقیقه بعد علایم ترک مشاهده و به مدت چهل دقیقه یادداشت گردید (۲۸).

گیاه کلپوره را پس از تأیید توسط متخصص گیاه شناسی، ابتدا در دمای آزمایشگاه خشک و سپس آسیاب شد. ۲۵۰ گرم از پودر حاصله را در محلول ۴۰ درصد الکل اتیلیک به مدت ۴۸ ساعت در انکوباتور در دمای ۴۵ درجه سانتی گراد در تاریکی قرار داده شد و هر روز دوبار مخلوط شده پس از صاف کردن با کاغذ صافی معمولی، محلول بدست آمده روی کاغذ آلومینیم در حمام آب ۴۵ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد تا تلخیص و خشک شود (۲۹).

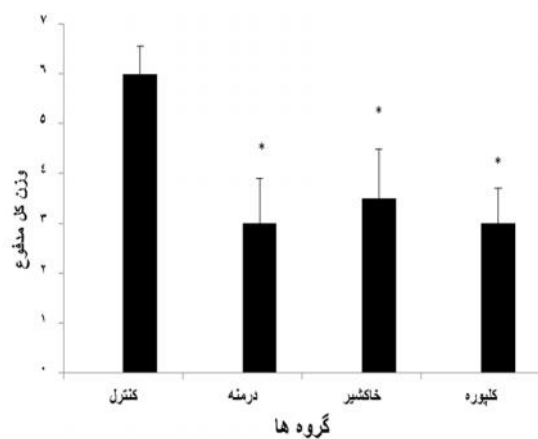


نمودار شماره ۱: مقایسه درصد کاهش وزن در گروه های

مختلف موش های وابسته به مورفین

$P < 0.05^*$ و $P < 0.01^{**}$ نسبت به گروه کنترل، عصاره خاکشیر با غلظت 400 mg/kg ، عصاره کلپوره با غلظت 200 mg/kg و عصاره درمنه با غلظت 200 mg/kg .

کاهش وزن مدفوع در تمامی موش های وابسته به مورفین تحت درمان در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید ($P < 0.05$ ، نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲: مقایسه وزن مدفوع در گروه های

مختلف موش های وابسته به مورفین.

$P < 0.05^*$ نسبت به گروه کنترل، عصاره خاکشیر با غلظت 400 mg/kg ، عصاره کلپوره با غلظت 200 mg/kg و عصاره درمنه با غلظت 200 mg/kg .

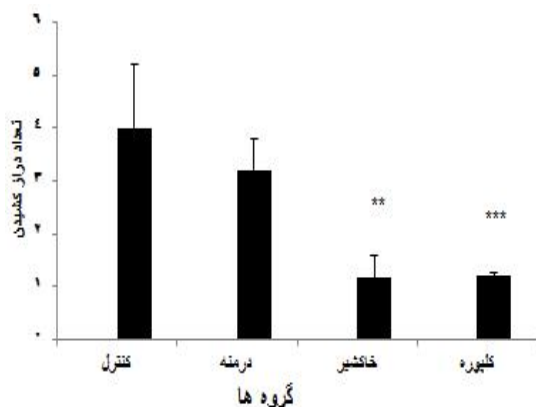
خاکشیر از عطاری خریداری گردید و پس از تأیید توسط متخصص گیاه شناسی، ابتدا در دمای 30°C درجه سانتیگراد با آب مقطر خیسانده شد. و پس از گذشت یک روز، توسط مخلوط کن کاملاً له گردید. سپس با استفاده از دستگاه روتاری عصاره آن جدا شد و در انکوباتور در دمای 25°C درجه سانتی گراد قرار گرفت تا تخلیص و خشک شود (30°C). پس از خشک شدن کامل عصاره، بر اساس مطالعه قبلی (25°C) محلولی با غلظت 200 mg/kg میلی گرم در ده میلی لیتر نرمال سالین تهیه گردید.

گیاه درمنه کوهی از هرباریوم دانشگاه اصفهان خریداری و توسط متخصص گیاه شناسی تأیید گردید. پس از شستن گیاه و خشک کردن آن، به شکل پودر درآورده شد و با استفاده از دستگاه سوکسوله در دمای 60°C درجه سانتی گراد، عصاره هیدروالکلی با نسبت 50° درصد تهیه شد. سپس با استفاده از دستگاه روتاری حلال آن جدا گردیده و تغلیظ شد. عصاره غلیظ به مدت یک روز در انکوباتور در دمای 25°C درجه سانتی گراد قرار داده شد تا کاملاً خشک گردد. پس از خشک شدن کامل عصاره، بر اساس مطالعه قبلی (27°C) محلولی با غلظت 400 mg/kg میلی گرم در ده میلی لیتر نرمال سالین تهیه گردید. داده ها با استفاده از آزمون آماری آنوا یکطرفه و سپس با آزمون مقایسات چند گانه Dunnett مقایسه شدند.

یافته ها:

داده ها نشان داد بعد از تجویز نالوکسان درصد وزن در گروه عصاره خاکشیر ($P < 0.01$) و گروه عصاره درمنه ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت. اگرچه درصد کاهش وزن در گروه کلپوره نیز در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت؛ اما این کاهش معنی دار نبود (نمودار شماره ۱).

کاهش معنی دار تعداد دفعات دراز کشیدن در گروه عصاره کلپوره ($P<0/001$) و گروه عصاره خاکشیر ($P<0/01$) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (نمودار شماره ۵).



نمودار شماره ۵: مقایسه تعداد خارش در گروه های مختلف موش های وابسته به مورفین.

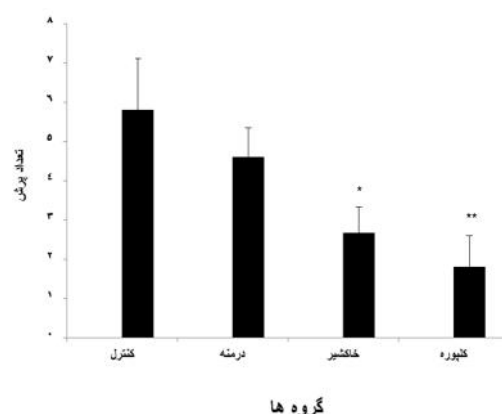
$P<0/001$ *** و $P<0/001$ *** نسبت به گروه کنترل، عصاره خاکشیر با غلظت ۴۰۰mg/kg، عصاره کلپوره با غلظت ۲۰۰mg/kg و عصاره درمنه با غلظت ۲۰۰mg/kg.

بحث:

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که عصاره درمنه، کلپوره و خاکشیر باعث کاهش علائم ناشی از سندرم ترک اعتیاد مانند پرش، اسهال، خارش و دراز کشیدن در موش های آزمایشگاهی وابسته به مورفین می گردد. این نتایج با تحقیقات سایر محققین که اثر بعضی گیاهان را بر روی علائم ناشی از سندرم ترک اعتیاد بررسی کرده بودند، همخوانی دارد (۳۱، ۳۲). در این زمینه مطالعات گسترده ای صورت گرفته که نشان می دهد مصرف برخی از گیاهان دارویی نظیر بابونه، زنیان شدت علائم ناشی از سندرم ترک مورفین را در مدل های تجربی کاهش می دهند (۳۳، ۳۴).

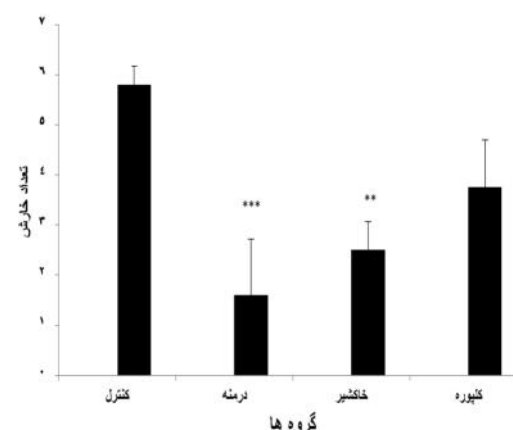
نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که عصاره درمنه تأثیر معنی داری بر کاهش خارش، اسهال و درصد کاهش وزن نسبت به گروه کنترل در سندرم ناشی از ترک مورفین دارد. در تأیید یافته ی فوق،

در این تحقیق، شاخص پرش در گروه های تحت درمان با عصاره کلپوره ($P<0/01$) و عصاره خاکشیر ($P<0/05$) در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری داشت (نمودار شماره ۳)؛ همچنین شاخص خارش در گروه های تحت درمان با عصاره درمنه ($P<0/001$) و عصاره خاکشیر ($P<0/01$) نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری داشت (نمودار شماره ۴).



نمودار شماره ۳: مقایسه تعداد پرش در گروه های مختلف موش های وابسته به مورفین.

$P<0/001$ *** و $P<0/001$ *** نسبت به گروه کنترل، عصاره خاکشیر با غلظت ۴۰۰mg/kg، عصاره کلپوره با غلظت ۲۰۰mg/kg و عصاره درمنه با غلظت ۲۰۰mg/kg.



نمودار شماره ۴: مقایسه تعداد خارش در گروه های مختلف موش های وابسته به مورفین.

$P<0/001$ *** و $P<0/001$ *** نسبت به گروه کنترل، عصاره خاکشیر با غلظت ۴۰۰mg/kg، عصاره کلپوره با غلظت ۲۰۰mg/kg و عصاره درمنه با غلظت ۲۰۰mg/kg.

نتیجه‌ی بدست آمده از مطالعه‌ی حکیمی زاده و همکارانش نشان داد که عصاره گیاه درمنه بر اسهال ناشی از روغن کرچک اثرات مثبتی داشته است (۳۵). از طرفی نتایج حاصل از تحقیق ما نیز نشان داد که عصاره خاکشیر باعث کاهش معنی داری در کاهش وزن مدفوع و مهار اسهال که از مهمترین مشکلات سندرم ترک مورفین است در تمامی موش‌های وابسته به مورفین، در مقایسه با گروه کنترل می‌شود. از سوی دیگر عصاره خاکشیر در مهار دراز کشیدن، خارش و درصد کاهش وزن در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت. در تأیید این نتیجه، مطالعه‌ی ایوبی و همکارانش نیز نشان داد که گیاه خاکشیر سبب مهار اسهال ناشی از روغن کرچک می‌شود (۳۶). حال با توجه به نتایج حاصل از مطالعه‌ی مذکور و استفاده از این گیاه در طب سنتی به عنوان یک داروی ضد اسهال (۲۲) نتایج ما نیز این امر را تأیید می‌کند.

از سوی دیگر نتایج این تحقیق نشان داد که عصاره گیاه کلپوره در کنترل کاهش دفعات پرش و کاهش دفعات دراز کشیدن تفاوت معنی داری نسبت به گروه کنترل داشت. نتایج حاصل از مطالعه‌ی دیگر نیز نشان دهنده اثرات مفید این گیاه بر روی سیستم گوارشی بود (۲۹). از آن جا که بعضی ترکیبات موجود در عصاره گیاه درمنه که از جمله این ترکیبات فلاونوئید می‌باشد با ترکیبات گیاه خاکشیر مشابه است؛ بنابراین احتمال می‌رود که تأثیر مثبت و مشابه عصاره درمنه و خاکشیر بر اسهال در این مطالعه، به خاطر وجود این ترکیبات باشد که این نوع فلاونوئیدها ممکن است نقش مهمی را در کنترل سندرم قطع مورفین ایفاء کنند.

خاکشیر، درمنه و کلپوره به دلیل داشتن خواص درمانی و استفاده‌ی گسترده در طب سنتی جایگاه خاصی دارند. از مزایای کلینیکی این سه عصاره

می‌توان به مواردی چون اثرات ضددرد، رفع ناراحتی‌های روده مثل اسهال نام برد (۲۲)؛ بنابراین با توجه به اثر بخشی عصاره‌ی این گیاهان در کاهش علائم سندرم ترک مورفین در موش‌های وابسته به مورفین، می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از این گیاهان می‌تواند در آینده امید بخش ایجاد راه‌های جدید و کم‌خطری نسبت به راه‌های موجود برای سم زدایی در معتادان باشد؛ لذا مطالعات تکمیلی با عصاره‌های مختلف در مطالعات آتی مفید خواهند بود.

در این مطالعه عوارض جانبی احتمالی گیاه خاکشیر بر حیوانات مطالعه نگردید. پیشنهاد می‌شود مطالعه‌هایی به منظور بررسی احتمال اثر سمیت عمومی این گیاه در حیوانات انجام شود. البته، در این مطالعه پس از پایان کلیه آزمایشات و کشتن بدون درد حیوانات، بافت‌های شکمی آن‌ها را از نظر وجود هر گونه تومور یا غیر طبیعی بودن مورد بررسی قرار می‌گرفت که در هیچکدام از موارد تومور یا بافت غیر طبیعی مشاهده نشد.

نتیجه گیری:

از این مطالعه استنباط می‌شود که عصاره گیاهان خاکشیر، درمنه و کلپوره سبب کاهش علائم سندرم ترک در موش‌ها وابسته به مورفین می‌شود. از این عصاره‌ها می‌توان در درمان سندرم ترک استفاده کرد.

تشکر و قدردانی:

این مقاله حاصل کار تحقیقاتی به شماره ۹/۳۱۹۵ مصوب تاریخ ۹۰/۱۲/۲۲ است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله، مراتب تقدیر و تشکر خود را ابراز می‌دارند.

منابع:

1. Adib AM, Ghafghazi T. [Medical pharmacology. Tehran: Tehran Medical Sciences Pub; 2008.] Persian
2. Katzung GB. Basic and therapeutic pharmacology. 18th ed. Philadelphia: Mosby Europe Limited; 2006.
3. Hajhashemi V, Abed-Natanzi M. Effect of five common anticonvulsant drugs on naloxone-precipitated morphine withdrawal in mice. *Res Pharm Sci*. 2011; 6(1): 57-62.
4. Bisaga A, Gianelli P, Popik P. Opiate withdrawal with dextromethorphan. *J Psychi*. 1997; 154(4): 584.
5. Kalueff AV, Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioral stress research. *J Neuro Met*. 2005; 143(2): 169-77.
6. Gerdeman GL, Partridge JG, Lupica CR, Lovinger DM. It could be habit forming: drugs of abuse and striatal synaptic plasticity. *J Trends Neuro*. 2003; 26(4): 184-92.
7. Gerrits MA, Lesscher HB, van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *J Eur Neuro*. 2003; 13: 424-434.
8. Wei E, Loh HH, Way EL. Quantitative aspects of precipitated abstinence in morphine-dependent rats. *J Pharm Therap*. 1973; 184(2): 398-403.
9. Cui R, Suemaru K, Li B, Kohnomi S, Araki H. Tropisetron attenuates naloxone-induced place aversion in single-dose morphine-treated rats: role of alpha7 nicotinic receptors. *J Pharm*. 2009; 609(1-3): 74-7.
10. Johnson SM, Fleming WW. Mechanisms of cellular adaptive sensitivity changes: applications to opiodi;tolerance and dependence. *J Pharm Rev*. 1989; 41(4): 435-88.
11. Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. *J Minerva*. 2005; 7(8): 435-7.
12. Pierce TL, Hope W, Raper C. The induction and quantitation of methadone dependence in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1996; 3: 137-46.
13. Koob George F, Sanna Pietro P, Bloom Floyd E. Neuroscience of addiction, *J Neuron*. 1998; 21(2): 467-76.
14. Zargari A. Medicinal Plants, 4th ed. Tehran: Tehran University of Medical Sciences Pub; 1994.
15. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal Medicines. 2 nd ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
16. Zargari A. Medicinal Plants. 5th ed. Tehran: Tehran Univ Med Sci Pub; 1990.
17. Niazmand S, Erfanian-Ahmadpour M, Mousavian M and Saberi Z. The inotropic and chronotropic effects of aqueous ethanolic extract from *Teucrium polium* on guinea pig isolated heart. *Iran J Basic Med Sci*. 2008; 10(1): 7-13.
18. Mirzaei A, Jaberi Hafshajani H. Effects of hydroalcoholic extract of *Teucrium Polium* on biochemical and hematological parameters of hepatotoxic rats. *Armaghane-danesh*. 2010; 12(13): 67-75.
19. Niazmand S, Hajzadeh M, Keshavarzi Poortafiti Z. The effects of aqueous extract from *Teucrium polium* L. on rat gastric motility in basal and vagal stimulated conditions. *Iran J Basic Med Sci*. 2007; 10(1): 60-5.
20. Heidari MR, Karaminezhad Ranjbar M, Dadvand E, Jalali S. Evaluation of the analgesic effect of *Teucrium Polium* extract in mice. *J Kerman Univ Med Sci*. 1999; 6(2): 76-67.
21. Zargari A. [Medicinal plants. 3rd ed. Tehran: Tehran University Pub; 1989.] Persian
22. Rao CV, Vijayakumar M, Sairam K, Kumar V. Antidiarrhoeal activity of the standardized extract of *Cinnamomum tamala* in experimental rats. *J Nat Med*. 2008; 62(4): 396-402.
23. Dinani N. Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of *Artemisia aucheri* in hypercholesterolemic rabbits. *Pak J Pharm Sci*. 2010; 23(3): 321-25.
24. Riahi E. Attenuation of morphine withdrawal signs by a GABAB receptor agonist in the locus coeruleus of rats. *Behav Brain Res*. 2009; 196(1): 11-4.
25. Allahtavakoli M, Khaksar M, Assar Sh. Comparison the effect of Mummify and Phenitoin ointment on skin wound healing. *J Babol Med Sci Univ*. 1993; 18(5): 7-13.

26. Barone FC, Decgan JF, Price WJ, Fowler PJ, Fondacaro JD, Ormsbee HS. Cold restraint stress increases rat fecal output and colonic transit. *Am J Physiol.* 1990; 258(3): 329-37.
27. Dinani NJ, Asgary A, Madani H, Naderi G, Mahzoni P. Hypcholesterolemic and antiatherosclerotic effect of *Artemisia aucheri* in hypercholesterolemic rabbits. *J Pharm Sci.* 2010; 23(3): 321-5.
28. Jaffari H, Gheibi N, Abbsai E, Miri SR, Khalili M, Shahidi M, et al. Effects of *Trachyspermum copticum* L. microinjection in nucleus reticularis paragigantocellularis on morphine's withdrawal syndrome sings. *J Med Plants.* 2006; 22(1): 11-16.
29. Allahtavakoli M, Moradi R, Shamsi S, Afsharmanesh K. Effect of hydro-alcoholic extract of *Teucrium Polium* on castor oil-induced diarrhea in male rat. *Zahedan J Res Med Sci.* 2013; 15(6): 54-57.
30. Jarrahi M, Emami Abarghuee M. Effect of hydro-alcoholic extract of *Matricaria chamomilla* L on burned wound healing in rat. Jarrahi M, Emami Abarghuee M. Effect of hydro-alcoholic extract of *Matricaria chamomilla* L on burned wound healing in rat. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2008; 10(26): 22-6.
31. Haghparsat A, Ghanbar-Nezhad M, Mohammadi M. Effect of infusion extract prepared from red nutshell of Pistachio on morphine withdrawal syndrome in Kerman University of Medical Sciences and Health Services. *J Kerman Univ Med Sci.* 2011; 12(5): 45-50.
32. Zafar S, Ahmad MA, Siddiqui TA. Protective role of *Delphinium denudatum* (Jadwar) against morphine induced tolerance and dependence in mice. *J Ethnopharm.* 2001; 78(1): 95-8.
33. Vahidi AR, Dashti MH. A comparshion between the analgesic effect of chamomile extract and morphine. *J Ardabil Univ Med Sci.* 2007; 7 (4): 170-409.
34. Gheibi N, Abbasi E, Khalili M. Effect of *Trachyspermum copticum* L. microinjection in nucleus. *J Med Plants.* 2006; 22(1); 1-16.
35. Hakimizadeh E, Asgary A, Shamsizadeh A, Rahmani MR, Vazirinejad R, Ayoobi F, et al. Effect of hydro-alcoholic extract of *Artemisia aucheri* on castor oil induced diarrhea in male rat. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2013; 15(3): 1-8.
36. Ayoobi F, Kamali B, Shamsizadeh A, Sajad M A, Roohbakhsh A, Vazirinejad R, Hakimi E, Rezazadeh HA, Rahmani MR, Allahtavakili M. Effect of aqueous extract of *Descurainia sophia* on castor oil-induced diarrhea in male rat. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2013; 12(2): 149-56.

Effect of hydro-alcoholic extract of *Teucrium polium*, *Descurainia sophia* and *Artemisia aucheri* on naloxone-precipitated morphine withdrawal in male rat

Amin F¹, Shamsizadeh A², Ayoobi F², Rezazadeh H², Hakimizadeh E²,
Mashayekhimazar J², Iranmanesh F³, Allahtavakili M^{2*}

¹Physiology Dept., Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, I.R. Iran; ²Physiology and Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, I.R. Iran; ³Pathology Dept., Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, I.R. Iran.

Received: 24/Jan/2014 Accepted: 4/Oct/2014

Background and aims: Morphine withdrawal syndrome is one of the critical and dangerous side effects of opioid abusing; and treatment of addiction and its withdrawal syndrome are in health priorities. The aim of this study was to investigate the effect of *Teucrium polium*, *Descurainia sophia* and *Artemisia aucheri* extracts on morphine.

Methods: In this experimental study, 40 male rats were divided into 4 identical groups including control group that received morphine, naloxone and distilled water, and groups with morphine dependent rats treated with *Descurainia sophia* extract (400 mg/kg), morphine dependent rats treated with *Teucrium polium* extract (600mg/kg), and morphine dependent rats treated with *Artemisia aucheri* extract (200mg/kg). All animals received different doses of morphine for 7 days. Then, at the 7th day of addiction they received the extracts by an oral-gastric catheter. After passing one hour of intraperitoneal naloxone injection (0.5 mg/kg), each animal was placed in a cage separately and observed for forty minutes. Then, variables of fecal quality, frequency, and weight of stool, lying down, itching, and jumping were determined.

Results: In this experimental study, the extract of *Descurainia sophia* significantly decreased indexes of lying down, weight loss and itching compared with control group ($P<0.01$). *Teucrium polium* extract group significantly decreased ($P<0.01$) frequency of jumping and lying down compared with control group. Also, the *Artemisia aucheri* extract decreased itching index compared to control group ($P<0.001$).

Conclusion: Results showed that the extracts have significant effects on reducing the symptoms of withdrawal syndrome in rats. More studies are suggested to confirm the effects of these plants on morphine withdrawal syndrome.

Keywords: *Artemisia aucheri*, *Descurainia sophia*, *Teucrium polium*, Morphine withdrawal syndrome, Rat.

Cite this article as: Amin F, Shamsizadeh A, Ayoobi F, Rezazadeh H, Hakimizadeh E, Mashayekhimazar J, Iranmanesh F, Allahtavakili M. Effect of hydro-alcoholic extract of *Teucrium polium*, *Descurainia sophia* and *Artemisia aucheri* on naloxone-precipitated morphine withdrawal in male rat. J Shahrekord Univ Med Sci. 2015; 17(3): 84-92.

***Corresponding author:**

Physiology and Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, I.R. Iran, Tel: 00989132926241, E-mail: allahtavakoli@gmail.com